

Original

# Evaluación de la eficacia de un suplemento oral en polvo enriquecido con ácido eicosapentaenoico en un grupo de pacientes con cáncer

C. Gómez-Candela<sup>1</sup>, M. Villarino Sanz<sup>1</sup>, A. Horrisberger<sup>1</sup>, V. Loria Kohen<sup>1</sup>, L. M. Bermejo<sup>1</sup> y P. Zamora Auñón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Oncología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. España.

Resumen

**Introducción:** El efecto beneficioso del ácido eicosapentaenoico en pacientes con cáncer está ampliamente descrito sobre todo en lo que respecta a su rol en la caquexia tumoral.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la administración de un nuevo suplemento oral en polvo con adición de este componente frente a un suplemento líquido estándar en un grupo de pacientes oncológicos.

**Pacientes y métodos:** 61 adultos mayores de 18 años de ambos sexos con cáncer, fueron aleatorizados en dos grupos para recibir durante un mes 600 kcal extras añadidas a su alimentación; uno a través de un suplemento oral en polvo con 1,5 g de ácido eicosapentaenoico/día (RSI) y el otro con un producto líquido estándar (RE). Tanto al inicio como al final del estudio se realizaron las siguientes medidas: valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-gp), parámetros antropométricos (Pliegues, circunferencia del brazo y bioimpedancia), dietéticos (registro alimentario de 72 horas), bioquímicos e inflamatorios (bioquímica básica, citoquinas, prealbúmina y PCR). La calidad de vida fue valorada mediante el cuestionario SF-36. Así mismo se emplearon escalas de percepción sensorial, tolerancia de los productos y motivación y saciedad al comer durante el estudio.

**Resultados:** Finalizaron el estudio 40 pacientes. Tras la intervención ambos grupos mantuvieron sus parámetros antropométricos y aumentaron significativamente la prealbúmina (RSI  $16,11 \pm 5,66$  mg/dl vs  $19,81 \pm 6,75$  mg/dl  $p < 0,05$  y RE  $16,55 \pm 6,13$  mg/dl vs  $19,03 \pm 5,47$  mg/dl  $p < 0,05$ ). El grupo RSI disminuyó significativamente los valores de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) ( $0,99 \pm 0,95$  vs  $0,65 \pm 0,92$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, el grupo RE los aumentó al final del estudio ( $1,62 \pm 1,27$  vs  $2,2 \pm 3,19$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas en la sensación de hambre, apetito, saciedad y capacidad de ingesta tras la intervención en ambos grupos. Las puntuaciones del SF-36 mejoraron en ambos grupos.

**Conclusión:** La suplementación durante un mes de un producto en polvo enriquecido con 1,5 g de EPA en una población de pacientes con cáncer, modula positivamente ciertos parámetros inflamatorios. Este producto podría ser una opción nueva a tener en cuenta que podría sumarse a las estrategias de intervención para el tratamiento nutricional del paciente oncológico.

(Nutr Hosp. 2011;26:1385-1393)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5349

Palabras clave: Ácido eicosapentaenoico. Soporte nutricional. Caquexia. Inflamación. Cáncer.

**Correspondencia:** Carmen Gómez-Candela.  
Jefe Nutrición Clínica y Dietética. Hospital la Paz.  
Paseo de la Castellana, 261. 28046. Madrid. España.  
E-mail: carmengomezcaandela@telefonica.net

Recibido: 11-VI-2011.

Aceptado: 17-VI-2011.

## EFFICACY EVALUATION OF AN ORAL POWDER SUPPLEMENT ENRICHED WITH EICOSAPENTAENOIC ACID IN CANCER PATIENTS

Abstract

**Background and objectives:** The beneficial effect of eicosapentaenoic acid in cancer patients is widely described especially in relation to its role in tumour cachexia. The aim of the study was to evaluate the efficacy of administration of a new oral powder supplement enriched with eicosapentaenoic acid compared to a standard liquid supplement in cancer patients.

**Patients and methods:** A total of 61 cancer patients, aged more than 18 years, were randomized to receive during a month a bonus of 600 kcal/day to their regular diet with an oral powder supplement enriched with eicosapentaenoic acid (1.5 g) (RSI) or with a standard liquid supplement (RE). The following data were collected at baseline and after one month: the Patient-Generated Subjective Global Assessment (pg-SGA), anthropometric measurements (skin folds, circumferences and bioimpedance), dietary parameters (3-day food record), biochemical and inflammatory parameters (basic biochemistry, cytokines, prealbumin and Reactive C Protein). Quality of life was evaluated using the SF-36 questionnaire. At the end, scales were used to assess sensory perception, tolerance and satiety induced by the products and motivation to eat.

**Results:** 40 patients completed the study. After intervention, anthropometric parameters do not change and prealbumin values increased significantly in both groups (RSI  $16,11 \pm 5,66$  mg/dl vs  $19,81 \pm 6,75$  mg/dl  $p < 0,05$  and RE  $16,55 \pm 6,13$  mg/dl vs  $19,03 \pm 5,47$  mg/dl  $p < 0,05$ ). RSI group significantly decreased interferon gamma (INF- $\gamma$ ) values ( $0,99 \pm 0,95$  vs  $0,65 \pm 0,92$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). In contrast, RE group increased INF- $\gamma$  after intervention ( $1,62 \pm 1,27$  vs  $2,2 \pm 3,19$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). There were no significant differences in hunger, appetite, satiety and intake capacity in both groups. The SF-36 scores improved in both groups.

**Conclusions:** Supplementation based on an oral powder formula enriched with 1.5g EPA during one month in cancer patients improved certain inflammatory parameters. This product may be a novel and valuable option to be added to the nutritional intervention strategies used for cancer patients.

(Nutr Hosp. 2011;26:1385-1393)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5349

Key words: Eicosapentaenoic acid. Nutritional support. Cachexia. Inflammation. Cancer.

## Abreviaturas

VGS-gp: Valoración global subjetiva generada por el paciente.

RSI: Suplemento oral en polvo con 1,5 g de ácido eicosapentaenoico/día.

RE: Suplemento líquido estándar.

EPA: Acido eicosapentaenoico.

INF-  $\gamma$ : Interferón gamma.

PCR: Proteína C reactiva.

IL: Interleuquinas.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

ECOG: Escala de discapacidad propuesta por el Eastern Cooperative Oncology Group.

CMB: Circunferencia media del brazo.

PCT: Pliegue cutáneo del tríceps.

BIA: Impedancia bioeléctrica.

VAS: Visual Analogue Scale.

## Introducción

La desnutrición es común en pacientes con cáncer. Su frecuencia, varía tanto en relación al tipo y localización del tumor como a los tratamientos que se requieran instaurar. La prevalencia descrita varía entre 9% y 46% en pacientes con cáncer urológico y pulmonar respectivamente, a 85% en pacientes con cáncer de páncreas<sup>1</sup>.

La presencia de síntomas como astenia, hiporexia, disfagia, disgeusia, odinofagia, saciedad precoz, náuseas y vómitos asociados a los tratamientos implementados<sup>2,3</sup> es variable pero frecuente y condiciona la presencia y/o persistencia de la desnutrición<sup>4,5</sup>.

La reacción inflamatoria sistémica que se desarrolla con muchos tipos de tumores caracterizada por aumento de citoquinas proinflamatorias y hormonas contrarreguladoras, es una causa importante de anorexia y pérdida involuntaria de peso, y en conjunto representan el síndrome conocido como caquexia tumoral<sup>6,7,8</sup>.

La asociación entre desnutrición y resultados adversos en pacientes con cáncer está ampliamente descrita: deterioro de la calidad de vida, reducción de la efectividad de los tratamientos oncológicos, aumento de complicaciones quirúrgicas, mayor estancia hospitalaria y menor expectativa de vida.

Por todo esto, es importante la detección de los pacientes en riesgo nutricional<sup>9</sup> y el tratamiento temprano, antes de la instauración completa del estado de caquexia tumoral; la administración de soporte nutricional podría mejorar la evolución y los resultados clínicos<sup>10</sup>. El abordaje nutricional pretende el logro de los objetivos nutricionales propuestos a través de una alimentación saludable adaptada a la situación en la que se encuentre cada enfermo. El empleo de suplementos orales es una estrategia de intervención útil en este grupo poblacional; brinda un aporte extra de nutrientes capaz de completar la ingesta de alimentos naturales de la dieta hasta lograr cubrir el aporte dietético recomen-

dado (RDA) por el Food and Nutrition Board<sup>11</sup>. Para ello es necesario conocer, además de la situación clínica del enfermo y sus dificultades para la ingesta, el cálculo de sus necesidades nutricionales así como el consumo de alimentos que es capaz de mantener. En caso de una ingesta insuficiente (menos de dos tercios de las necesidades estimadas) se debe pautar suplementos orales hasta alcanzar las RDA<sup>12,13</sup>.

Los tratamientos combinados, como el soporte nutricional unido a la regulación de la inflamación/metabolismo, proponen aumentar la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida de los enfermos neoplásicos<sup>14,15,16</sup>. Los ácidos grasos  $\omega$ 3 han demostrado ser beneficiosos en numerosos estudios con pacientes oncológicos dado que son sustratos para la producción de eicosanoides y están involucrados en la inmunomodulación, inflamación y etiopatogenia de ciertos tumores; y en especial el eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico, son anti-inflamatorios y no estimulan la angiogénesis<sup>17</sup>. El EPA actuaría también en la regulación de los mediadores de la caquexia reduciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) y atenuando la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, mejorando así la evolución de determinados procesos tumorales<sup>3,18-22</sup>.

Por todo lo expuesto, se decidió comparar la ingesta de dos productos durante 1 mes para valorar la eficacia y aceptación de un suplemento nutricional en polvo enriquecido con EPA (Resource Support Instant<sup>®</sup>) frente a un suplemento líquido estándar (Resource Energy<sup>®</sup>) en pacientes diagnosticados de cáncer. Otros objetivos perseguidos con este estudio fueron evaluar el estado nutricional, valorar la respuesta de las citoquinas plasmáticas en relación a la ingesta de EPA, definir la tolerancia, aceptación e ingesta dietética total conseguida con Resource Support Instant<sup>®</sup> frente a la fórmula estándar y analizar la mejoría de la calidad de vida.

## Pacientes y métodos

Fue diseñado un ensayo clínico paralelo, prospectivo, unicéntrico, aleatorizado y simple ciego en el que se incluyeron 61 sujetos procedentes tanto de las consultas externas como de la hospitalización. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se ajusta a las normas éticas recogidas en la Declaración de Helsinki.

### *Diseño del estudio*

Los pacientes incluidos eran adultos mayores de 18 años y de ambos sexos, diagnosticados de cualquier tipo de cáncer y que requerían suplementación nutricional oral, según el protocolo nacional del grupo de Nutrición y Cáncer de la Sociedad Española de Nutrición Básica Aplicada (SENBA)<sup>23</sup>. Los pacientes tenían

una expectativa de vida mayor a 3 meses y su capacidad funcional medida a través de la escala propuesta por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>24</sup> era  $\leq 2$  en el momento del inicio del estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado que se les entregó por escrito. Fueron excluidos aquellos que recibían soporte nutricional por vía enteral y/o parenteral o que consumían suplementos farmacológicos de ácidos grasos  $\omega 3$ ; aquellos que no podían o debían consumir el suplemento en estudio en las cantidades establecidas, como los que participaban de otro estudio clínico; también se exceptuó a los pacientes con consumo abusivo de drogas y/o alcohol, mujeres que estuvieran en período de embarazo o lactancia o quienes padecieran algunas de las siguientes enfermedades: diabetes mellitus, enfermedades crónicas severas (cardíacas, renales o hepáticas) o cualquier enfermedad psiquiátrica.

El total de pacientes reclutados fue aleatorizado en dos grupos: RSI ( $n = 31$ ) que recibió 3 sobres por día (150 gramos en total) de un suplemento en polvo hipercalórico enriquecido con 1,5 g de EPA (Resource Support Instant<sup>®</sup>) y el grupo RE ( $n = 30$ ) que recibió diariamente 2 envases (400 ml en total) de un suplemento oral hipercalórico e hiperproteico líquido de composición estándar respecto a la fuente de nutrientes (Resource Energy<sup>®</sup>). Así, ambos grupos recibieron alrededor de 600 kcal/día extras a su alimentación habitual.

Ambos suplementos orales fueron aportados por el patrocinador (Nestlé Health-Care Nutrition S.A). Los pacientes recibieron recomendaciones nutricionales generales e instrucciones sobre cuándo y cómo incluir los suplementos orales a través de recetas e indicaciones precisas en relación a la presentación y sabores de cada producto. En la tabla I se describe la composición nutricional y la fuente de nutrientes aportados con cada dosis de suplementos orales.

La duración de la intervención fue de un mes con un total de dos revisiones presenciales y una llamada telefónica intermedia.

Se registró el peso actual, el peso habitual antes de la enfermedad, la duración de la pérdida de peso y la altura. Los sujetos fueron pesados en una balanza tipo BC-420MA (Tanita UK, Yiewsley, UK). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) empleando la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud 1995<sup>25</sup>. La circunferencia media del brazo (CMB) se midió con cinta inextensible y se calculó empleando la ecuación de Jelliffe<sup>26</sup>. El espesor del pliegue cutáneo del tríceps (PCT) se midió con un caliper (Holtain, Dyfed, UK) realizando tres mediciones y registrando el valor medio. Todas estas mediciones se realizaron en las visitas inicial y final. La composición corporal se determinó utilizando Impedancia Bioeléctrica (BIA) (análizador monofrecuencia BC-420MA, Tanita UK, Yiewsley, UK).

Se empleó la VGS descrita por Detsky y cols.<sup>27</sup> y adaptada posteriormente por Ottery en 1994<sup>28,29</sup> para pacientes oncológicos (VGS generada por el paciente o VGS-gp).

**Tabla I**  
Nutrientes aportados en la dosis total de suplementos orales administrados

	Grupo RSI (polvo x 150 g)	Grupo RE (líquido x 400 ml)
Energía (kcal)	642	604,8
CHO (g, % VET)	90 (56)	82,6 (55)
<i>Fuente de CHO:</i>		
Maltodextrina (g)	45	67,6
Sacarosa (g)	45	15
Proteínas (g, %VET)	19,5 (12)	27,2 (18)
<i>Fuente de Proteínas:</i>		
Caseína (g)	19,5	22,8
Lactoproteínas (g)	-	4,4
Lípidos (g, %VET)	22,5 (32)	18,4 (27)
<i>Tipo de lípidos:</i>		
AG saturados	11,1	1,6
MCT	0,75	-
AG monoinsaturados	5,55	11,6
AG poliinsaturados	5,85	5,2
AG $\omega 3$	4,5	-
EPA	1,5	-
Fibra (g, tipo)	2,25 (FOS)	0
Sabores	Macedonia-Verduras- Neutro	Chocolate-Vainilla- Albaricoque

CHO: carbohidratos; %VET: porcentaje del valor energético total; AG: ácidos grasos; MCT: triglicéridos de cadena media; FOS: fructooligosacáridos.

La ingesta alimentaria de los pacientes se valoró a través de registros de 72 horas al inicio y tras un mes de administración del suplemento. Los valores obtenidos representan el consumo promedio de 3 días de registro. Los cálculos se realizaron a través del software Alimentación y Salud 2.0 (Instituto de Nutrición, Universidad de Granada, España).

Al inicio y al final del estudio se llevaron a cabo las siguientes determinaciones bioquímicas: perfil bioquímico básico, hemograma completo y marcadores de inflamación. Las determinaciones bioquímicas de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL se realizaron por método enzimático-espectrofotométrico (Olympus AU 5400, Izasa) y la proteína C reactiva (PCR) por inmunonefelometría (BNII, Siemens). Los marcadores de inflamación (interferón gamma, TNF- $\alpha$  e interleuquinas (IL1, IL 2, IL 4 e IL 6)) se determinaron mediante ELISA.

La capacidad funcional se midió en la evaluación inicial de selección de pacientes a través de la escala ECOG<sup>24</sup> y donde a mayor puntuación, mayor es el deterioro de la calidad de vida.

Para evaluar la calidad de vida y estado de salud se realizó un cuestionario sobre el estado de salud Short-Form SF-36<sup>30</sup> al inicio y final del estudio. El mismo consta de 11 preguntas cuyas respuestas se puntúan de 1 a 5, de forma tal que a mayor puntuación, mejor estado de salud.

Se evaluó el nivel de apetito y saciedad previo y posterior al consumo del suplemento. Estos niveles se midie-

ron tras 15 días de consumir el suplemento y en la visita final. Se puntuó a través de una escala numérica de 0 a 10 denominada *Visual Analogue Scale* (VAS)<sup>31</sup> donde a mayor puntuación, mayor grado de apetito y/o saciedad.

Para evaluar la percepción sensorial del producto se empleó una escala porcentual (0 a 100%) de valoración gustativa y olfativa donde a mayor porcentaje, mejor valoración.

Se realizó un cuestionario respecto a la presencia e intensidad de síntomas gastrointestinales: saciedad precoz, náuseas, regurgitación, vómitos, dolor abdominal, diarrea, flatulencia y/o estreñimiento. Cada uno de estos síntomas fue puntuado de 0 (sin síntomas) a 5 (síntoma muy intenso). Los eventos adversos que pudieron presentarse fueron referidos en cada encuentro.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc., IBM Corporation, NY, USA). Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas para el total de pacientes que componen la población de estudio. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las proporciones entre grupos se compararon mediante el test Chi<sup>2</sup>. Los datos cuantitativos entre dos grupos se compararon mediante el test de t-Student y el test de U-Mann Whitney, dependiendo de la distribución de los datos. Para todas las pruebas estadísticas se consideró como valores significativos aquellos con  $p \leq 0,05$ .

### Resultados

El grupo de estudio se compuso de 24 mujeres y 37 hombres con una edad media de  $61,5 \pm 9,4$  años. Los tipos de cáncer más frecuentes fueron gastrointestinales (gástrico 24,13% y colónico 18,96%); el 47% se encontró en estadio IV de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes (63%) recibía quimioterapia como tratamiento antineoplásico al momento del inicio del estudio. En cuanto al score ECOG, el 32% de los pacientes ya pasaban más del 50% de su tiempo encamados, por tanto estaba afectados de mucha discapacidad. Las características basales de la población se describen en la tabla II.

Finalizaron el estudio 16 pacientes del grupo RSI y 24 pacientes de RE. Las causas fueron por exitus (dos casos en cada grupo), empeoramiento del estado general o intolerancia al producto. Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación al estado nutricional, la VGS-gp indicó que el 93,4% del total de la población en estudio presentó algún grado de desnutrición (clasificación tipo B y C de VGS-gp) (fig. 1). Dentro de los parámetros antropométricos, el valor medio del PCT indicó una

**Tabla II**  
Características basales de la población de estudio

Datos de la población de estudio al inicio (n = 61)			
Estómago 24, 13%	Colon 18,96%	Pulmón 15,5%	
ORL 12%	Páncreas 6,89%	Otros 22,52%	
Tratamiento antineoplásico actual			
Quimioterapia 56,89%	Quimioterapia + Radioterapia 5, 17%		
Sin tratamiento 37,9%			
ECOG			
Tipo 0: 12,2%	Tipo 1: 55,1%	Tipo 2: 32,7%	
	Grupo RSI	Grupo RE	p
Edad (años)	61,31 $\pm$ 12,07	63,59 $\pm$ 11,38	Ns
Valoración antropométrica			
PA (kg)	57,46 $\pm$ 11,2	59,85 $\pm$ 11,2	Ns
PH (kg)	67,94 $\pm$ 10,27	71,6 $\pm$ 13,06	Ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,94 $\pm$ 3,72	22,2 $\pm$ 3,79	Ns
PT (mm)	9,1 $\pm$ 4,43	11,34 $\pm$ 5,9	Ns
CMB (cm)	21,25 $\pm$ 2,62	21,56 $\pm$ 2,57	Ns
% pérdida de peso (6 meses)	9,22 $\pm$ 5,04	10,45 $\pm$ 5,84	Ns
MM (kg)	48,45 $\pm$ 10,05	47,86 $\pm$ 7,23	Ns
MG (kg)	10,1 $\pm$ 5,32	12,11 $\pm$ 6,82	Ns
Parámetros bioquímicos			
Albúmina (g/dl)	3,59 $\pm$ 0,60	3,57 $\pm$ 0,52	Ns
Prealbúmina (g/dl)	16,11 $\pm$ 5,64	16,55 $\pm$ 5,84	Ns
PCR (g/dl)	34,73 $\pm$ 58,08	34,75 $\pm$ 46,61	Ns
Colesterol (mg/dl)	182,41 $\pm$ 44,24	201 $\pm$ 57,23	Ns
Linfocitos Totales (x10e3/l)	1,786 $\pm$ 760	1,272 $\pm$ 500	Ns
Calidad de vida			
SF-36 mental	79,82 $\pm$ 23,03	74,4 $\pm$ 24	Ns
SF-36 física	44,11 $\pm$ 19,78	43,5 $\pm$ 17,2	Ns

PA; peso actual, PH: peso habitual, MM: masa muscular, MG: masa grasa, Ns: no significativo. ECOG: tipo 0 (todas las tareas), tipo 1 (esfuerzos ligeros), tipo 2 (50%encamado).

depleción moderada de masa grasa y la CMB se encontró levemente deplecionada en sendos grupos. Sin embargo en el análisis de la composición corporal por BIA, el porcentaje de masa grasa, masa magra y agua corporal total se encontró dentro de rangos normales en ambos grupos.

En cuanto al cambio de peso en los 6 meses previos a la intervención, se observó en la totalidad del grupo RSI y en el 75% del grupo RE pérdida involuntaria de peso. Este descenso, se presentó de forma severa en ambos grupos: 9% ( $6,33 \pm 3,66$  kg) en el grupo RSI y 10% ( $7,38 \pm 4,44$  kg) en el grupo RE respecto al peso promedio habitual (tabla II). La pérdida de peso también fue evidente en el último mes, la media se situó en  $-2,6$  kg en el 80% de la población.

Al analizar el comportamiento de las variables a lo largo del tiempo y en cada uno de los grupos se encontró que, respecto a los parámetros antropométricos (IMC, PCT, CMB y el análisis de la composición corporal por BIA), no se mostraron diferencias estadísticamente significativas a lo largo de la intervención. Sin embargo, la VGS-gp mostró que el número total de pacientes con desnutrición se redujo (fig. 1).

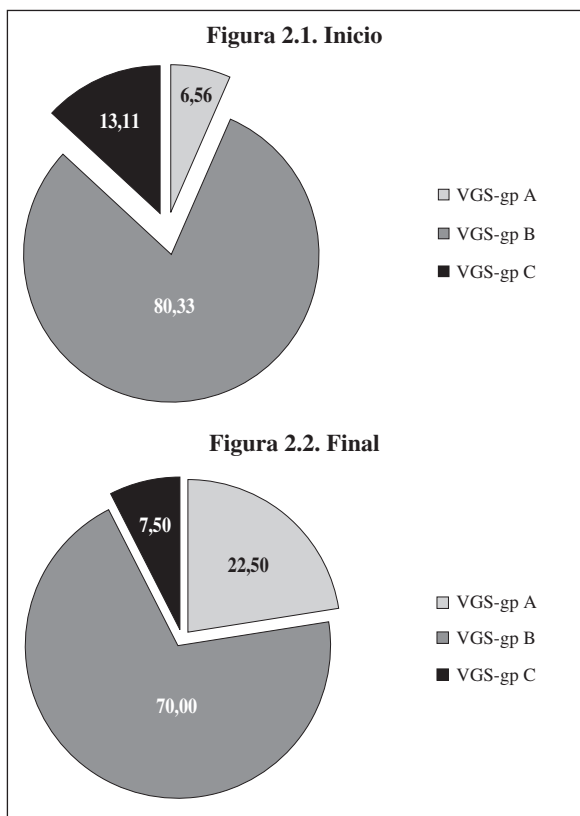


Fig. 1—Distribución porcentual según estado nutricional valorado a través de VGS-gp en la población total inicial  $n = 61$  (figura 2.1) y final  $n = 40$  (figura 2.2).

La prealbúmina inicial partió de valores inferiores a los recomendados pero se produjo un incremento significativo en ambos grupos tras la intervención (RSI:  $16,11 \pm 5,66$  g/dl vs  $19,81 \pm 6,75$  g/dl y RE:  $16,55 \pm 6,13$  g/dl vs  $19,03 \pm 5,47$  g/dl;  $p < 0,05$ ). Sin embargo no hubo diferencias significativas según el suplemento administrado.

La albúmina inicial se encontró en el 45% de los pacientes por debajo o igual de 3,5 g/dl. Al final de la intervención, ese porcentaje se redujo al 30% del total de la población sin encontrarse diferencias significativas entre grupos.

La PCR se redujo tras la intervención en ambos grupos aunque estas reducciones no fueron significativas (grupo RSI  $34,73 \pm 58,08$  g/dl vs  $22,72 \pm 51,06$  g/dl; y grupo RE  $34,75 \pm 46,61$  g/dl vs  $22,38 \pm 33,10$  g/dl). Tras la intervención, el grupo RSI disminuyó significativamente los valores de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) ( $0,99 \pm 0,95$  vs  $0,65 \pm 0,92$  pg/ml  $p < 0,05$ ) contrariamente al comportamiento en el grupo RE ( $1,62 \pm 1,27$  vs  $2,2 \pm 3,19$  pg/ml  $p < 0,05$ ) que aumentó al final del estudio, siendo significativa la diferencia de comportamiento por grupo  $p < 0,05$ . La gran mayoría de las interleuquinas analizadas no mostraron diferencias significativas entre el inicio y fin del estudio, sin embargo hubo una tendencia favorable dentro del grupo RSI en el aumento de la IL4 de efecto antiinflamatorio y en la reducción del TNF $\alpha$  (tabla III).

**Tabla III**  
Comportamiento de interleuquinas en ambos grupos

pg/ml	Grupo RSI		Grupo RE	
	Inicio	Fin	Inicio	Fin
IL1	$0,63 \pm 1,05$	$0,46 \pm 0,51$	$2,24 \pm 8,59$	$0,59 \pm 0,89$
IL 2	$2,43 \pm 4,09$	$1,07 \pm 1,74$	$4,02 \pm 16,67$	$2,11 \pm 2,89$
IL 4	$1,01 \pm 1,25$	$1,34 \pm 1,23$	$1,47 \pm 1,24$	$1,35 \pm 1,07$
IL 6	$16,54 \pm 22,51$	$19,23 \pm 35,17$	$16,05 \pm 17,3$	$17,2 \pm 17,2$
TNF $\alpha$	$3,2 \pm 1,45$	$2,88 \pm 0,94$	$3,35 \pm 1,13$	$3,12 \pm 0,83$
INF $\gamma$	$0,99 \pm 0,94$	$0,65 \pm 0,92^*$	$1,62 \pm 1,27$	$2,2 \pm 3,19^*$

\* $p < 0,05$ .

La evaluación de la calidad de vida medida a través del cuestionario SF-36 evidenció una tendencia a la mejoría que se hace evidente por el aumento de la puntuación obtenida, aunque los cambios no fueron significativos (SP: SF-36 *mental*  $79,82 \pm 23,03\%$  vs  $81,47 \pm 19,82\%$ ; y SF-36 *físico*  $44,11 \pm 19,78\%$  vs  $50 \pm 22,22\%$ ) y (SL: SF-36 *mental*  $74,4 \pm 24\%$  vs  $79,79 \pm 18,02\%$  y SF-36 *físico*  $43,5 \pm 17,2\%$  vs fin:  $51,04 \pm 20,9\%$ ).

La puntuación (1 a 10) de los parámetros analizados a través de la escala VAS: hambre, apetito, saciedad y capacidad de ingesta, no evidenciaron diferencias significativas; sin embargo, el grupo RSI reportó más saciedad y pero dicha sensación tendió a reducirse de forma más lenta tras los 60 y 90 minutos posteriores a la ingesta del suplemento (RSI: 7,06 vs RE: 5,75 puntos al cabo de 1,30 hora post-ingesta). Esto se vio reflejado al evaluar la sensación de hambre, que fue menor en el grupo RSI (1,87 vs 2,87 puntos).

Al analizar los parámetros sensoriales, en ambos grupos se observó una mayor aceptación de los productos al final del tratamiento. En el grupo RSI, el sabor mejor valorado fue el de macedonia; y en los tres sabores las puntuaciones fueron mayores al final respecto del inicio, excepto la disminución en la apetencia por el sabor verdura. El ítem de percepción de eficacia por parte del paciente, fue el mejor valorado de todos (fig. 2). En el grupo RE, la percepción y valoración del producto también fue mayor al final respecto al inicio en casi todos los ítems excepto en el olor de los sabores chocolate y vainilla. Al inicio, el sabor mejor puntuado fue el de chocolate pero el sabor vainilla se posicionó mejor al final respecto a los sabores chocolate y albari-coque.

En cuanto a los síntomas gastrointestinales, las náuseas asociadas subjetivamente al consumo del producto se redujeron al final del estudio en ambos grupos, permaneciendo un porcentaje mayor de pacientes dentro del grupo RSI. La anorexia fue un síntoma que se presentó inicialmente en el 70% de la población total; tras la intervención, se redujo de forma más acentuada en el grupo RSI que en el RE (persistían con anorexia 18,75% y 41,66% respectivamente) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Respecto a la presencia de diarrea, en el grupo RSI redujo el por-

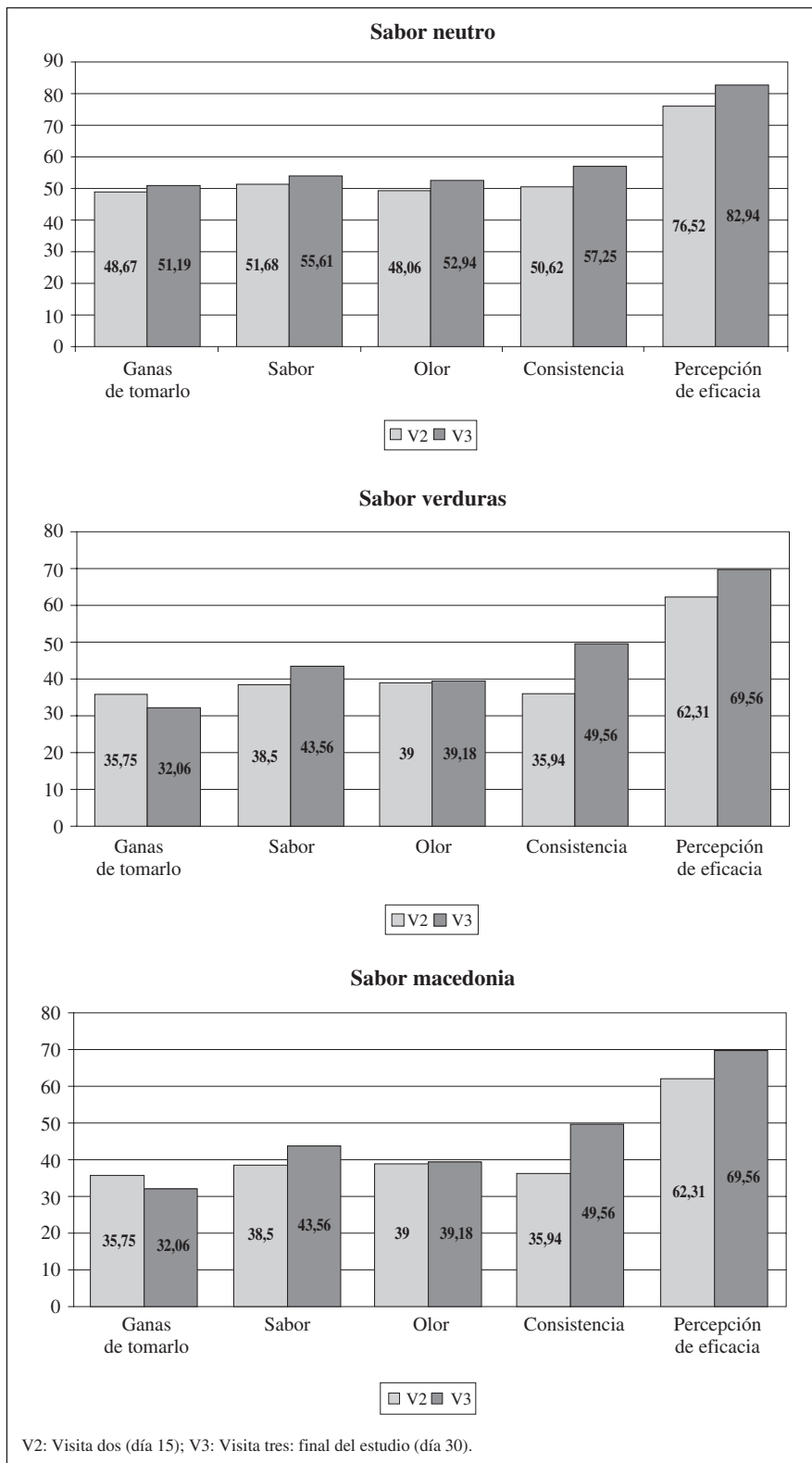


Fig. 2.—Percepción sensorial del suplemento en polvo enriquecido con EPA según el sabor.

centaje de este evento a la mitad al finalizar el estudio (inicio 11,1% vs fin 5,6%), mientras que en el grupo RE se mantuvo el mismo porcentaje de pacientes con diarrea al inicio y fin del tratamiento (inicio y fin 12,5%).

En cuanto al consumo de vitaminas, el grupo RSI reflejó un aumento significativo en la ingesta de vitamina B12 ( $13,51 \pm 12,69 \mu\text{g}$  vs  $7,98 \pm 3,89 \mu\text{g}$   $p < 0,05$ ), vitamina C ( $294,93 \pm 34,21 \text{ mg}$   $219,90 \pm 119,45 \text{ mg}$   $p <$

0,05), vitamina A ( $1.502,62 \pm 688 \mu\text{g}$  vs  $1.046,84 \pm 1.607,77 \mu\text{g}$   $p < 0,01$ ) y zinc ( $16,23 \pm 6 \text{ mg}$  vs  $10,66 \pm 4,96 \text{ mg}$   $p < 0,01$ ) al final de la intervención, comportamiento no observado en SL. Por otro lado, en el grupo RE, la ingesta de algunas vitaminas del complejo B (B1, B6 y B9) aumentó significativamente al finalizar la intervención ( $1,79 \pm 0,57$  vs  $1,39 \pm 0,67 < 0,01$ ;  $2,80 \pm 0,80$  vs  $2,24 \pm 1,04 < 0,01$  y  $260,08 \pm 110,4$  vs  $337,1 \pm 100,7$   $p < 0,05$ , respectivamente).

## Discusión

El ácido eicosapentaenoico ha mostrado ser eficaz en la supresión del aumento de citoquinas proinflamatorias, proceso íntimamente relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>32,33</sup>. En relación a esto, el resultado más relevante tras la intervención de este estudio fue el significativo descenso de los valores de IFN- $\gamma$  en el grupo que recibió 1,5 g/día de EPA añadido al suplemento oral. El IFN- $\gamma$  es una citoquina pro-inflamatoria que parece estar involucrada en la patogenia del síndrome de caquexia por cáncer. La privación del triptófano mediada por el IFN- $\gamma$  podría ser la base que provoque la desaceleración de la síntesis y a su vez el aumento del catabolismo proteico<sup>34</sup>. Takatsuka y cols.<sup>33</sup> halló resultados similares en relación al IFN- $\gamma$  y otros parámetros inflamatorios administrando una dosis oral diaria de 1,8 g EPA/día durante 3 semanas previas y alrededor de 6 meses posteriores al trasplante de médula ósea.

Los ensayos descritos que administran EPA como aceite de pescado en pacientes oncológicos varían en la dosis administrada (1,4 a 4 g/día), en la forma de administración (cápsulas o como parte de suplementos orales y/o fórmulas de nutrición enteral) y en la duración de la intervención. La revisión realizada por Cochrane<sup>35</sup> en 2007, concluye no hay datos suficientes como para definir la dosis óptima de EPA ni que demuestren que su adición mejorara en el síndrome de caquexia que se observa con frecuencia en pacientes con cáncer avanzado. Por otra parte una revisión sistemática publicada en el mismo año, recomienda con grado de evidencia B la administración de 1,5 a 2 g EPA/día sin encontrarse ventajas con dosis superiores<sup>21</sup>. La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral en sus guías para pacientes oncológicos proponen que 2 g EPA/día sería una dosis apropiada en el tratamiento de estos pacientes pudiendo ser administrado indistintamente como suplemento oral o cápsulas<sup>36</sup>. En este estudio, el grupo RSI consumió 1,5 g de EPA además del ingerido por vía oral y encontramos una importante reducción de la anorexia; aunque no significativo, este hallazgo podría tener relación con reducción significativa del IFN- $\gamma$ , así como con la tendencia a la posible modulación en la respuesta de la IL6 y el TNF $\alpha$ , aspectos claves para la modulación de la inflamación.

Dentro de los parámetros bioquímicos que permiten monitorizar el soporte nutricional es importante destacar el comportamiento de la prealbúmina en ambos grupos tras la intervención. En ambos grupos se observó una evolución positiva, a pesar de que el aporte proteico del producto en polvo fue inferior al del líquido. Se ha descrito que la prealbúmina es un indicador nutricional sensible y valioso en los pacientes oncológicos<sup>37</sup>. Al igual que otras proteínas plasmáticas, es un reactante negativo de fase aguda por lo que frente a esas circunstancias tiene un valor limitado; algunos autores sugieren evaluarla conjuntamente con la PCR para monitorizar la agudeza de la inflamación. En este estudio, los valores de PCR descendieron conforme aumentó la prealbúmina sin diferencias según el suplemento administrado.

La aceptación de los productos fue mayor al final del tratamiento excepto para dos sabores: el de producto en polvo sabor verduras y el de chocolate para los pacientes que consumían el producto líquido estándar, pese a ser el más elegido al inicio. Los sabores mejor valorados fueron el de macedonia de frutas en el grupo del producto en polvo y el de vainilla en el grupo del producto líquido. Esta disparidad en la apetencia y rechazo de sabores ha sido descrita en otros estudios que reportan que las preferencias de sabores son particulares e incluso se modifican en diferentes momentos del tratamiento. Los suplementos que ofrecen variedad de sabores pueden resultar beneficiosos ayudando a prevenir la fatiga del gusto y a mejorar el cumplimiento del tratamiento nutricional<sup>38,39</sup>. Cabe destacar que el empleo de un suplemento oral en polvo si bien requiere un mínimo de preparación, permite la mezcla con alimentos de diferentes texturas (sólidos, semisólidos y líquidos) aumentando la densidad calórica de los alimentos o preparaciones de la dieta habitual sin incrementar el volumen de las mismas, lo cual es una ventaja importante en pacientes con anorexia. A su vez puede consumirse de forma conjunta con otros suplementos líquidos orales.

La tolerancia a los productos fue mejorando con el tiempo así como los síntomas gastrointestinales asociados subjetivamente al consumo del producto, tendieron a atenuarse tras la intervención, probablemente en relación al descenso de los marcadores de inflamación; el efecto más notorio fue en la reducción de los episodios de diarrea posiblemente en relación al mayor aporte de fibra que recibió el grupo RSI. La fuente de fibra de este producto es del tipo fructooligosacáridos, que tienen la propiedad de ser fermentados a ácidos grasos de cadena corta estimulando la absorción de agua y de electrolitos; a la vez, tienen efecto prebiótico contribuyendo a la reducción del crecimiento de patógenos y contribuyendo en el tratamiento de la diarrea asociada a los tratamientos oncológicos. La mayor ingesta de fibra también podría condicionar al mayor puntaje asignado al ítem de saciedad postprandial reportado en este grupo.

El hallazgo de un consumo significativamente mayor de vitaminas A y C en el grupo suplementado con EPA al final de la intervención tendría la ventaja adicional de asegurar el efecto antioxidante (neutralizando radicales libres) e inmunomodulador (estimulando la actividad citotóxica de los leucocitos y la producción de citoquinas) de estas vitaminas<sup>40,41</sup>. El mayor consumo de zinc, ayudaría a prevenir la hipogeusia causada por su deficiencia y asegurarían el correcto funcionamiento inmunológico entre otras importantes funciones de estos micronutrientes<sup>40</sup>. Al momento de interpretar estos resultados, es importante destacar el mayor aporte en vitamina C y B<sub>12</sub> del producto enriquecido frente al estándar.

En este estudio, la administración de un suplemento enriquecido con EPA no produjo cambios en el estado nutricional diferentes a los provocados con el consumo de un suplemento estándar; es importante aclarar, que este no fue el objetivo principal perseguido por el estudio por lo cual, el tiempo planteado para evaluar la tolerancia y eficacia de dicho suplemento fue solamente de un mes. No obstante, hubo una mejoría general en ambos grupos respecto al inicio según la valoración global subjetiva; esto no fue reflejado en la valoración antropométrica ni de composición corporal probablemente y como explicamos antes, debido al corto tiempo de la intervención y/o al aumento en el gasto energético que supondría la mejoría funcional en la vida cotidiana que fue evidenciado a través de las escalas de evaluación de calidad de vida. Sin olvidar el estadio tumoral tan evolucionada en la mayoría de nuestros pacientes. Resultados similares fueron observados en otros ensayos reportados anteriormente, donde si bien se ha logrado aumentar la ingesta nutricional a través del aporte de suplementos orales, no fue posible demostrar cambios en cuanto a composición corporal y parámetros antropométricos tras el período de intervención, pero si evidentemente un mantenimiento<sup>42,43</sup>.

Finalmente, concluimos que la administración de un suplemento oral en polvo enriquecido con 1,5 g de EPA al día durante un mes en pacientes con cáncer, es segura y efectiva sobre todo en lo que respecta a la reducción significativa de los valores plasmáticos de IFN- $\gamma$ . Los posibles beneficios inmediatos derivados de este hallazgo son la reducción de anorexia y la consecuente mejoría en la calidad de vida más allá de la prevención de la instauración del estado de caquexia tumoral. Se trata de una nueva opción terapéutica a tener en cuenta y que podría sumarse a las estrategias de intervención nutricional en el paciente oncológico.

### Agradecimientos

Este estudio fue financiado por Nestlé Health Care Nutrition SA pero no tuvo intervención en el desarrollo

del diseño del estudio, la recolección de los datos, el análisis estadístico, la interpretación de los resultados, la redacción ni publicación de este artículo.

### Referencias

1. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Consequences of disease related malnutrition. En: Disease-related malnutrition: An Evidence-based Approach to Treatment. Stratton RJ, Green CJ, Elia M (eds). CABI Publishing. Wallingford, Oxon UK, pp. 35-92, 2003.
2. Nourissat A, Bairati I, Samson E, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Têtu B, Meyer F. Predictors of weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Cancer* 2010; 116 (9): 2275-83.
3. Elia M, Van Bokhorst-De Van Der Schueren M, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton R. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28: 5-23.
4. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C, Gómez Candela C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. *Nutr Hosp* 2007; 22 (3): 337-50.
5. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de las Peñas R, García Cabrera E, Azuara M, Casado J, Gómez Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24 (5):801-14.
6. Tisdale MJ. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? *Future Oncol* 2010; 6 (4): 503-13.
7. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447-451.
8. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, von Meyenfeldt M, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-259.
9. Gómez Candela C, Olivares Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella, R, Planás M, Mokoroa A, Pereyra F, Martín Palmero A. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 400-405.
10. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, Liberda M. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27: 340-349.
11. National Research Council. Recommended Dietary allowances. 10e. National Academic Press. Washington 1989.
12. Gómez Candela C, Sastre Gallego A, de Cos Blanco AI, Soria Valle P. Alimentación básica adaptada y suplementos dietéticos. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004, pp. 133-145.
13. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenço Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, Villarino Sanz M. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 458-68.
14. Gómez Candela C, Cantón Blanco A, Luengo Pérez LM, Oliveira Fuster G. Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional. *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 781-79.
15. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40 (3): 295-9.
16. Correia M, Cravo M, Marques-Vidal P, Grimble R, Dias-Pereira A, Faias S, Nobre-Leitão C. Serum concentrations of



- TNF-alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. *Clin Nutr* 2007; 26 (6): 728-35.
17. Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, Berry D, Steward W, Dennison A. The effect of omega-3 FAs on tumor angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2077-2086.
  18. Boutros C, Somasundar P, Razzak A, Helton S, Espat NJ. Omega-3 fatty acids: investigations from cytokine regulation to pancreatic cancer gene suppression. *Arch Surg* 2010; (6) 145: 515-20.
  19. Van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, Heijboer AC, Paul MA, van Leeuwen PA. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140 (10): 1774-80.
  20. Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, Wang YL, Qu J, Xie QW, Yin MJ. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008; 21; 14(15): 2434-9.
  21. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97 (5): 823-31.
  22. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007; 15 (3): 301-7.
  23. Gómez Candela C, Rodríguez L, Luengo L, Zamora P, Celaya S, Zarazaga A. Intervención nutricional en el paciente oncológico adulto. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004, pp. 265-284.
  24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
  25. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998: 1-276.
  26. Jelliffe, DB. The assessment of nutritional status of the community. Geneva: World Health Organization, 1966: Monograph 53.
  27. Detsky AS, Mc Laughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy. ¿What in subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11: 8-13.
  28. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Sem Oncol* 1994; 21: 770-778.
  29. Gómez Candela C, Luengo LM, Cos A, Martínez Roque V, Iglesias C, Zamora P, González Baron R. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* 2003; 18 (6): 353-57.
  30. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (1). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
  31. Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (2): 212.
  32. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acid on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-271.
  33. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, Suehiro A, Hamano T, Okamoto T, Kanamaru A, Kakishita E. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28, 769-774.
  34. Brandacher G, Winkler C, Schroecksnadel K, Margreiter R, Fuchs D. Antitumoral activity of interferon – involved in impaired immune function in cancer patients. *Curr Drug Metab* 2006; 7 (6): 599-612.
  35. Dewey A, Baughan C, Dean TP, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004597. DOI: 10.1002/14651858.CD004597.pub2
  36. Allen August D, Huhmann MB and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN* 2009; 33: 472.
  37. Krystofiak Russel M. Evaluación del estado nutricional. Monitorización de laboratorio. En: Matarese LE, Gottschlich MM. Nutrición Clínica Práctica. Madrid: Elsevier; 2004, pp. 45-63.
  38. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl. 2): S84-91.
  39. Darmon P, Karsegard VL, Nardo P, Dupertuisa YM, Pichard C. Oral nutritional supplements and taste preferences: 545 days of clinical testing in malnourished in-patients. *Clin Nutr* 2008; 27 (4): 660-5.
  40. Van Poppel G, Van den Berg H. Vitamins and cancer. *Cancer Lett* 1997; 19; 114 (1-2): 195-202.
  41. Nova E, Montero S, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004, pp. 9-21.
  42. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (7): 1431-8.
  43. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, Ellenberg SS, Gardner L, Wolfe E, Shepherd FA, Feld R, Gralla R, Fine S, Kemeny R, Jeejeebhoy KN, Heymsfield S, Hoffman FA. A randomised trial of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 113-124.